

雌激素调节骨代谢作用的研究进展

李微¹ 张博² 张雨薇¹ 黄树明^{2*}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040;
2. 黑龙江中医药大学中医药研究院, 黑龙江 哈尔滨 150040

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 02-0262-05

摘要: 雌激素作为一种重要的内源性甾体类激素,具有广泛的生物活性,其可以通过与雌激素受体结合,对生殖系统,中枢神经系统,心血管系统,免疫系统,胰岛功能以及骨代谢等多个方面产生影响。雌激素缺乏是导致绝经后骨质疏松症的主要原因,这一结论已经被多方科研人员证实并得到公认,故雌激素也成为治疗绝经后骨质疏松的主要手段。本文总结了雌激素的来源、雌激素受体的分类和分布、雌激素与骨质疏松的关系、雌激素影响骨代谢的作用机制以及雌激素治疗绝经后骨质疏松症在临床上的应用。其中分别从雌激素通过直接作用和间接作用两方面抑制破骨细胞的重吸收;从减少细胞凋亡、降低氧化应激反应以及减弱 NF- κ B 的活性三种机制总结雌激素增加成骨细胞的形成;从雌激素通过干预骨重建和重吸收过程进而影响骨细胞的整体代谢过程三个大方面入手,将近年来雌激素对骨代谢的作用及机制进行整理归纳,以期为绝经后骨质疏松症的基础实验研究及临床治疗提供更为系统的理论依据。

关键词: 雌激素;雌激素受体;绝经后骨质疏松症;骨代谢

Review on the research of estrogen in regulating bone metabolism

LI Wei¹, ZHANG Bo², ZHANG Yuwei¹, HUANG Shuming^{2*}

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China
2. Research Institute of Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Corresponding author: HUANG Shuming, Email: huangshuminghljzyy@126.com

Abstract: Estrogen, an important endogenous steroid hormone, has a wide range of biological activities and plays a fundamental role in the pharmacological effect on reproductive, cardiovascular, immune, pancreas, skeletal and central nervous systems by binding to the estrogen receptor. Estrogen deficiency is one of the main reasons leading to postmenopausal osteoporosis. This conclusion has been confirmed and recognized by researchers, and estrogen treatment is also one of the main treatment methods. In this review, we summarized the sources of estrogen, the classification and distribution of estrogen receptors and the relationship between estrogen and osteoporosis, the mechanism of estrogen affecting bone metabolism and the clinical application of estrogen in postmenopausal osteoporosis. It has been suggested that the actions and mechanisms of estrogen on bone metabolism are from the following aspects: estrogen inhibits osteoclastic reabsorption both directly and indirectly; estrogen increases the formation of osteoblasts by decreasing apoptosis, decreasing oxidative stress and decreasing NF- κ B activity; estrogen affects bone cells metabolic process through intervening remodeling and resorption. This review may provide the theoretical basis in both the basic experimental study and clinical treatment for postmenopausal osteoporosis.

Key words: Estrogen; Estrogen receptor; Postmenopausal osteoporosis; Bone metabolism

1 雌激素、雌激素受体及骨质疏松症

1.1 雌激素及其来源

基金项目: 黑龙江省自然科学基金面上项目(H2016072);黑龙江省博士后资助项目(LBH-Z13200);黑龙江省留学归国人员科学基金资助项目(LC08C26)

* 通讯作者: 黄树明, Email: huangshuminghljzyy@126.com

雌激素是一种由18个碳组成的类固醇类激素,由芳香化酶催化雄激素合成,主要以雌二醇、雌酮、雌三醇等形式存在。雌激素具有广泛的生物活性,其主要通过与雌激素受体结合,对生殖系统、心血管系统、中枢神经系统、胰岛功能、骨代谢等多方面产生影响^[1]。雌激素在体内主要由性腺器官和非性腺器官产生,女性绝经前体内的雌激素主要来自于

卵巢,绝经后卵巢分泌的雌激素急剧减少,体内的一些非性腺组织也能够分泌雌激素,如:脂肪间充质干细胞、骨细胞、血管内皮细胞、动脉平滑肌细胞以及脑内的下丘脑、边缘系统的神经元等均可以产生,并在局部发挥作用^[2]。

1.2 雌激素受体及其分布

经典的雌激素受体(ER)包括雌激素 α 受体(ER α)和雌激素 β 受体(ER β)两种,其中ER α 又分为ER- α 66、ER- α 46和ER- α 36三种亚型^[3]。ER α 和ER β 属于固醇类激素核受体^[4]。ER α 是于1985年第一个被克隆出来的ER^[5],1996年第二个ER被克隆得到,并被命名为ER β ^[6]。ER α 主要分布在性器官,如:乳房、子宫、卵巢、睾丸、和附睾,其他组织中也有分布,如:肝脏、肾脏、肾上腺、脑下垂体和下丘脑等;ER β 除了在前列腺有分布外,其主要并不分布在性器官,在皮肤、骨、脑、肺、膀胱、血管、淋巴系统和脂肪组织等中几乎都有表达^[7]。近年一种新型的雌激素受体被发现,命名为G蛋白偶联受体30(GPR-30),是一种位于细胞膜上与雌激素有很强亲和力的受体,其分布也非常广泛,涉及到的组织包括:中枢神经系统、免疫系统、生殖系统、心血管系统、肾脏及其他和代谢相关的组织结构^[8]。

1.3 雌激素与骨质疏松症

骨质疏松是一种常见的代谢性骨病,其特点表现为骨密度下降,骨量减少,骨脆性增加,骨折风险加大^[9]。根据其病因可以将骨质疏松分为原发性和继发性两种类型,其中原发性是比较常见的类型,包括老年性和绝经后两种,其致病因素包括内分泌、遗传、物理、免疫、营养状况及生活方式等多方因素。老年人随着年龄的增长,导致体内性激素水平下降、甲状旁腺水平升高、维生素D和K₂水平下降等变化,致使骨形成和骨重建的平衡机制破坏,最终形成低转换型骨质疏松^[10];而绝经后骨质疏松主要因为雌激素缺乏导致骨吸收大于骨形成,使骨量丢失,形成高转换型的骨质疏松^[11]。

2 雌激素影响骨代谢的作用机制

雌激素对骨的新陈代谢起重要的调节作用,即体现在影响破骨细胞的骨重吸收,又体现在影响成骨细胞的骨形成,其是通过与雌激素受体结合实现的,早在20多年前,分布于成骨细胞和破骨细胞的雌激素受体就被证明对骨有直接的作用,雌激素既可以直接作用于骨细胞,也能够通过调节免疫细胞以及细胞因子等起到间接的调节作用^[12,13]。

2.1 雌激素对破骨细胞的作用

破骨细胞是在趋化因子和细胞因子的作用下,由骨髓中造血干细胞前体细胞分化而来,其通过骨吸收功能参与骨的代谢平衡,并参与维持骨骼的完整性和稳态^[14]。1991年,破骨细胞就被证实为雌激素作用的直接靶点^[15],Takashi Nakamura等^[16]和Martin-Millan M等^[17]均采用了Cre重组酶插入的方法,使破骨细胞上的雌激素受体不表达,结果使破骨细胞的凋亡减少,存活时间延长,骨小梁骨量降低。雌激素促使破骨细胞凋亡的作用,可以通过降低c-jun(原癌基因片段)的活性来阻碍细胞核因子 κ B受体活化因子配体/巨噬细胞集落刺激因子(receptor activator of nuclear factor κ B ligand/Macrophage colony-stimulating factor, RANKL/M-CSF)诱导蛋白-1依赖性的活化剂的转录来实现;也可以通过抑制RANKL诱导的破骨细胞分化实现^[18,19]。雌激素通过促进雌激素受体与骨架蛋白1结合,使雌激素受体与肿瘤细胞坏死因子相关受体因子6隔离,降低细胞核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)活性及抑制RANKL诱导的破骨细胞分化^[20]。

雌激素对破骨细胞的作用,除了上述的直接作用外,还存在间接的调节作用。雌激素不但可以抑制成骨细胞、T细胞及B细胞分泌RANKL^[21],也可以增加RANKL的假性受体:骨保护素^[22]。雌激素抑制其他细胞产生的促进破骨细胞增殖、分化的因子:白细胞介素1、白细胞介素6、肿瘤坏死因子(TNF- α)、巨噬细胞集落刺激因子和前列腺素等,间接的影响破骨细胞的重吸收^[22-24]。另外,T细胞与雌激素缺乏导致的骨丢失之间也有密切的关系,T细胞可以增加骨的微环境中的TNF- α 的含量,间接的促进破骨细胞生成^[25]。

可见,雌激素对破骨细胞的作用主要分为直接作用和间接作用。直接作用主要是通过ER介导产生的,增加破骨细胞凋亡、降低破骨细胞的存活时间以及抑制破骨细胞分化。间接作用主要是利用成骨细胞和免疫细胞分泌的细胞因子间接抑制破骨细胞的增殖、分化以及降低其活性。

2.2 雌激素对成骨细胞的作用

成骨细胞由多基质间充质干细胞分化而来,能够起到维持骨的结构,调节骨的矿化过程等作用,其分化过程受到多种调控因子影响^[26]。雌激素对成骨细胞的作用体现在增殖、分化、功能表达及凋亡等过程中^[24]。目前研究表明雌激素主要通过三种机

制直接影响骨形成,分别为抑制细胞凋亡、抑制氧化应激反应以及降低 NF- κ B 的活性^[12]。

雌激素能够改变转录因子的活性,如:诱导细胞外信号调节激酶 (extracellular regulating kinase, ERKs)、转录因子 ETL 样蛋白 1 (Elk-1) 和 CCAAT/增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer-binding protein β gene, C/EBP β) 氧化磷酸化、下调 c-jun 和上调 ERK/SRE (血清应答元件, serum response element, SRE) 靶基因 ger-1 的表达,这些转录因子可以激活 Src/Shc/ERK (非受体型蛋白酪氨酸激酶 Src/编码 SH 结构域的基因的蛋白产物 Shc/ERK) 信号通路及下调 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 活性,进而抑制成骨细胞凋亡并增加成骨细胞的存活时间,增加成骨细胞的活性^[27, 28]。还有相关研究表明雌激素通过抗氧化的作用,抑制氧化应激反应,使骨生成增加,成骨细胞的存活时间延长^[29, 30]。其主要机制是氧化应激反应通过抑制 WNT (无翅果蝇基因 Wingless 与小鼠基因 Int1 结合的基因) 信号通路,使通路中重要的信号因子 β -catenin (β -链蛋白) 的结合位点改变,抑制骨形成^[30]。另外,雌激素缺乏对骨影响的主要标记物就是增加了成骨细胞中 NF- κ B 的活性, NF- κ B 的抑制可以使促进骨基质形成的重要转录因子 FOS 相关蛋白的表达增加,根据此观点可以得出结论,雌激素能够通过抑制 NF- κ B 的活性,增加骨形成^[31]。Modder 等^[32],发现雌激素治疗绝经期妇女的性机能减退时,可以使骨髓和血液中的骨硬化蛋白减少,由于骨硬化蛋白是骨形成的有效抑制剂,故提出雌激素降低骨硬化蛋白的产生可能是雌激素促进骨形成的另一作用机制。

综上,雌激素促进成骨细胞生成的作用,主要涉及到的作用机制有抑制成骨细胞凋亡,减弱氧化应激反应,降低 NF- κ B 活性,降低骨硬化蛋白等。另外近几年研究表明,雌激素受体的分布不同,对骨形成的影响也存在差异^[13]。

2.3 骨细胞的重建过程

骨细胞在调节骨的重建过程中具有重要的作用,最早是由 Tomkinson 等证明雌激素缺乏使骨细胞的凋亡增加,表明骨细胞是雌激素作用的直接靶细胞^[33, 34]。近年相关研究证明了也雌激素缺乏触发骨细胞凋亡,增加骨重建和重吸收^[35, 36],为确定骨细胞在雌激素对骨的作用中的重要性提供更有力的依据。

骨结构的完整是需要不断的重建和修复来维持

的,骨重建发生在基本的骨单元中,骨单元包括,成骨细胞、破骨细胞及骨细胞^[12]。骨细胞、成骨细胞以及成骨细胞的前体细胞通过促进 RANKL 的表达来诱导破骨细胞的生成,这已经是骨生物学研究领域达成的一个普遍共识,也有相关的学者证明促进破骨细胞生成的 RANKL 的主要来源于骨小梁中的骨细胞^[37]。骨的重建过程是骨的重吸收和骨的形成共同调节的,当破骨细胞完成骨吸收后,随之成骨细胞即会启动骨形成的机制,补充骨吸收的消耗,以确保骨骼的强度及完整性^[12]。

骨重建过程中破骨细胞对成骨细胞的启动作用,主要体现在以下几个方面。第一,破骨细胞参与的骨吸收过程,能够促进骨基质释放对成骨细胞数量、分化及活性有积极作用的生长因子,主要包括转录生长因子^[38]、胰岛素样生长因子及骨形态发生蛋白^[39]。第二,破骨细胞可以通过细胞之间的连接及其分泌的细胞因子直接调节成骨细胞,破骨细胞分泌的细胞因子包括,跨膜蛋白-神经细胞突触 B2 (ephrinB2) 及 ephrinB2 的受体 EphB4。EphrinB2 和 EphB4 结合,可以抑制破骨细胞的活性及增加成骨细胞的分化^[40]。但 Negishi-Koga T 等^[41]提出破骨细胞利用信号蛋白 4D 与其受体结合抑制成骨细胞的活性及骨的形成。第三,破骨细胞分泌成骨细胞刺激因子, Wnt10b、骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP6) 和神经鞘胺醇-1-磷酸盐等,能够增加成骨细胞的活性及数量。这种作用也从另一方阐释了骨的重建过程是骨吸收和骨形成共同参与调节的,故当雌激素治疗骨丢失时,破骨细胞数量减少后,也伴随着成骨细胞数量在一定程度上的降低^[42]。

3 雌激素治疗骨质疏松症的临床应用

随着雌激素对骨代谢影响相关研究的开展,越来越多的雌激素相关疗法被应用于临床。由于雌激素撤退是绝经后骨质疏松症的主要诱因,故雌激素替代疗法,无疑成为了主要的临床的治疗手段之一。早在 70-80 年代在临床上就有了关于雌激素与骨质疏松关系的相关研究,并证实了雌激素替代疗法能改善绝经后妇女的骨质疏松症状^[43]。尽管雌激素的疗效显著,但考虑到其诱发冠状动脉综合征、乳腺癌、中风等相关疾病的风险^[44],目前临床上多采用雌激素联合治疗的方法。王峰等^[45],通过对 127 例绝经后骨质疏松症患者的临床观察,证实了雌激素加上黄体素联合常规治疗方案治疗绝经后骨质疏松症

效确切,副作用小,具有临床应用价值。黎涛^[46]和李景龙等^[47],也通过临床观察雌激素的联合用药,证实了雌激素在治疗绝经后骨质疏松症方面有确切的临床价值,值得临床推广。另外,近年很多具有雌激素样作用的中药也被应用于临床治疗绝经后骨质疏松症^[48-49]。

4 结论与展望

雌激素从多方面调节骨代谢,即通过直接和间接作用促进破骨细胞的凋亡和数量的减少,也通过细胞因子等促进成骨细胞的增殖和分化。通过对骨细胞、破骨细胞、成骨细胞功能的整合影响骨重建的过程。更年期后体内雌激素水平的降低是绝经后妇女骨质疏松症的根本原因,本文通过概述雌激素影响骨代谢机制及临床应用的研究现状,以期为后期的临床治疗及实验研究提供理论依据。

【 参 考 文 献 】

- [1] 黄颖,周艳华,崔海峰,等. 雌激素调节作用机制研究进展. 中国医药导报,2010,7(5):7-8, 11.
Huang Ying, Zhou Yanhua, Cui Haifeng, et al. Progress of regulating mechanism by estrogen. China Medical Herald,2010,7(5):7-8, 11. (in Chinese)
- [2] 王俊玲,黄思敏,梁启瑶,等. 雌激素的来源及其在骨代谢中的作用. 中国骨质疏松杂志,2015(06):729-732.
Wang Junling, Huang Simin, Liang Qiyao, et al. The source of estrogen and its effect on bone metabolism. Chin J Osteoporos, 2015(06):729-732. (in Chinese)
- [3] 廉馨,史丹,李洪艳. 新型雌激素受体 ER- α 36 与乳腺癌. 中国生物化学与分子生物学报,2015(01):34-37.
Kang Xin, Shi Dan, Li Hongyan. New estrogen receptor alpha ER- α 36 and breast cancer. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2015(01):34-37. (in Chinese)
- [4] Chuang S, Chen C, Fu Y, et al. Estrogen receptor mediates simvastatin-stimulated osteogenic effects in bone marrow mesenchymal stem cells. Biochemical Pharmacology, 2015, 98(3):453-464.
- [5] Walter P, Green S, Greene G, et al. Cloning of the human estrogen receptor cDNA. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985, 82(23):7889-7893.
- [6] Kuiper G G, Enmark E, Peltö-Huikko M, et al. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(12):5925-5930.
- [7] Omoto Y, Iwase H. Clinical significance of estrogen receptor beta in breast and prostate cancer from biological aspects. Cancer Sci, 2015, 106(4):337-343.
- [8] Wei A, Shen B, Williams L A, et al. Expression and functional roles of estrogen receptor GPR30 in human intervertebral disc. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2016, 158:46-55.
- [9] Rachner T D, Khosla S, Hofbauer L C. Osteoporosis: now and the future. The Lancet, 2011, 377(9773):1276-1287.
- [10] 丁超,孙强. 老年性骨质疏松相关问题研究进展. 中国骨质疏松杂志,2016,22(03):372-375.
Ding Chao, Sun Qiang. Research progress of relevant problems for senile osteoporosis. Chin J Osteoporos, 2016, 22(03):372-375. (in Chinese)
- [11] 王方,邹德威,吴继功,等. 原发性骨质疏松症的病因学研究进展. 中国骨质疏松杂志,2012,18(07):675-679.
Wang Fang, Zou Dewei, Wu Jigong, et al. Research progress in etiology of primary osteoporosis. Chin J Osteoporos, 2012, 18(07):675-679. (in Chinese)
- [12] Khosla S, Oursler M J, Monroe D G. Estrogen and the skeleton. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2012, 23(11):576-581.
- [13] Almeida M, Iyer S, Martin-Millan M, et al. Estrogen receptor- α signaling in osteoblast progenitors stimulates cortical bone accrual. Journal of Clinical Investigation, 2013, 123(1):394-404.
- [14] 陈晓虎,孙瑜隆,鞠爱荣,等. 破骨细胞的形成和活化研究进展. 中国细胞生物学学报,2014,36(02):258-266.
Chen Xiaohu, Sun Yulong, Qian Airong, et al. Recent Advances in the Formation and Activation of Osteoclasts. Chinese Journal of Cell Biology, 2014, 36(02):258-266. (in Chinese)
- [15] Oursler M J, Osdoby P, Pyfferoen J, et al. Avian osteoclasts as estrogen target cells. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991, 88(15):6613-6617.
- [16] Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, et al. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. Cell, 2007, 130(5):811-823.
- [17] Martin-Millan M A M A E. The estrogen receptor-alpha in osteoclasts mediates the protective effects of estrogens on cancellous but not cortical bone. Journal of Molecular Endocrinology, 2010, 2(24):323-334.
- [18] Shevde N K, Bendixen A C, Dienger K M, et al. Estrogens suppress RANK ligand-induced osteoclast differentiation via a stromal cell independent mechanism involving c-Jun repression. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(14):7829-7834.
- [19] Srivastava S, Toraldo G, Weitzmann M N, et al. Estrogen Decreases Osteoclast Formation by Down-regulating Receptor Activator of NF- κ B Ligand (RANKL)-induced JNK Activation. Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(12):8836-8840.
- [20] Robinson L J, Yaroslavskiy B B, Griswold R D, et al. Estrogen inhibits RANKL-stimulated osteoclastic differentiation of human monocytes through estrogen and RANKL-regulated interaction of estrogen receptor-alpha with BCAR1 and Traf6. Exp Cell Res, 2009, 315(7):1287-1301.
- [21] Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. Journal of Clinical Investigation, 2003, 111(8):1221-1230.
- [22] Hofbauer L C, Khosla S, Dunstan C R, et al. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. Endocrinology, 1999, 140(9):4367-4370.
- [23] M Dder U I, Roforth M M, Hoey K, et al. Effects of estrogen on osteoprogenitor cells and cytokines/bone-regulatory factors in postmenopausal women. Bone, 2011, 49(2):202-207.

- [24] 周立新,宋倩,薛鹏,等. 雌激素对成骨细胞作用机制的研究进展. 河北医科大学学报,2014,35(5):613-616.
Zhou Lixin, Song Qian, Xue Peng, et al. Research progress of mechanism for estrogen effecting on osteoblast. JOURNAL OF HEBEI MEDICAL UNIVERSITY, 2014, 35 (5): 613-616. (in Chinese)
- [25] Roggia C, Gao Y, Cenci S, et al. Up-regulation of TNF-producing T cells in the bone marrow: a key mechanism by which estrogen deficiency induces bone loss in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(24):13960-13965.
- [26] 王慧,李玉坤. 成骨细胞分化调控因子研究进展. 国际骨科学杂志,2011,32(06):377-379.
Wang Hui, Li Yukun. Research progress of regulating differentiation Factor of osteoblast. Int J Orthop, 2011, 32 (06): 377-379. (in Chinese)
- [27] Kousteni S, Bellido T, Plotkin L I, et al. Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity. Cell, 2001, 104 (5): 719-730.
- [28] Kousteni S, Han L, Chen J R, et al. Kinase-mediated regulation of common transcription factors accounts for the bone-protective effects of sex steroids. J Clin Invest, 2003, 111(11):1651-1664.
- [29] Almeida M, Han L, Martin-Millan M, et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. J Biol Chem, 2007, 282(37):27285-27297.
- [30] Manolagas S C, Almeida M. Gone with the Wnts: β -Catenin, T-Cell Factor, Forkhead Box O, and Oxidative Stress in Age-Dependent Diseases of Bone, Lipid, and Glucose Metabolism. Molecular Endocrinology, 2007, 21(11):2605-2614.
- [31] Chang J, Wang Z, Tang E, et al. Inhibition of osteoblastic bone formation by nuclear factor- κ B. Nature Medicine, 2009, 15(6):682-689.
- [32] M Dder U I, Clowes J A, Hoey K, et al. Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men. Journal of Bone and Mineral Research, 2011, 26(1):27-34.
- [33] Tomkinson A, Reeve J, Shaw R W, et al. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(9):3128-3135.
- [34] Tomkinson A, Gevers E F, Wit J M, et al. The role of estrogen in the control of rat osteocyte apoptosis. J Bone Miner Res, 1998, 13(8):1243-1250.
- [35] Emerton K B, Hu B, Woo A A, et al. Osteocyte apoptosis and control of bone resorption following ovariectomy in mice. Bone, 2010, 46(3):577-583.
- [36] Marathe N, Rangaswami H, Zhuang S, et al. Pro-survival Effects of 17 β -Estradiol on Osteocytes Are Mediated by Nitric Oxide/cGMP via Differential Actions of cGMP-dependent Protein Kinases I and II. Journal of Biological Chemistry, 2012, 287(2):978-988.
- [37] Xiong J, O'Brien C A. Osteocyte RANKL: New insights into the control of bone remodeling. Journal of Bone and Mineral Research, 2012, 27(3):499-505.
- [38] Tang Y, Wu X, Lei W, et al. TGF- β 1-induced migration of bone mesenchymal stem cells couples bone resorption with formation. Nat Med, 2009, 15(7):757-765.
- [39] Baron R, Ferrari S, Russell R G. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. Bone, 2011, 48(4):677-692.
- [40] Zhao C, Irie N, Takada Y, et al. Bidirectional ephrinB2-EphB4 signaling controls bone homeostasis. Cell Metab, 2006, 4(2):111-121.
- [41] Negishi-Koga T, Shinohara M, Komatsu N, et al. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D. Nat Med, 2011, 17(11):1473-1480.
- [42] Pederson L, Ruan M, Westendorf J J, et al. Regulation of bone formation by osteoclasts involves Wnt/BMP signaling and the chemokine sphingosine-1-phosphate. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(52):20764-20769.
- [43] Nachtigall LE,李守柔. 雌激素代替疗法与骨质疏松症的关系. 国外医学(老年学分册), 1980, (2):25-27.
Nachtigall LE, Li Shourou. Relationship between estrogen replacement therapy and osteoporosis. International Journal of Geriatrics, 1980, (2):25-27. (in Chinese)
- [44] 戴哲浩,戴如春,萧毅,等. 骨质疏松症药物治疗进展. 中国骨质疏松杂志,2010,16(11):894-906.
Dai Zhehao, Dai Ruchun, Xiao Yi, et al. Progress in anti-osteoporosis drug treatment. Chin J Osteoporos, 2010, 16(11):894-906. (in Chinese)
- [45] 王峰,李振武,严锐峰,等. 雌激素+黄体素联合常规方案治疗女性绝经后骨质疏松症的效果观察. 中国药房,2016,27(2):237-239.
Wang Feng, Li Zhenwu, Yan Ruifeng, et al. Efficacy Observation of Estrogen Combined with Progesterone Routine Regimen in the Treatment of Female Postmenopausal Osteoporosis. China Pharmacy, 2016, 27(2):237-239. (in Chinese)
- [46] 黎涛. 雌激素联合抗骨质疏松药物治疗绝经后妇女骨质疏松症75例临床疗效分析. 中国医药科学,2015,5(24):54-56.
Li Tao. Analysis of clinical curative effect of estrogen combined with anti-osteoporosis drug in treatment of 75 cases of osteoporosis in postmenopausal women. China Medicine and Pharmacy, 2015, 5(24):54-56. (in Chinese)
- [47] 李景龙,贾义军,邱功名. 结合雌激素片联合药物治疗绝经后骨质疏松症的临床观察. 中国药房,2016,27(20):2849-2851.
Li Jinglong, Jia Yijun, Qiu Gongming. Clinical Observation of Combined Use of Estrogens Tablets in the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal. China Pharmacy, 2016, 27(20):2849-2851. (in Chinese)
- [48] 吴海洋,索欢,王平. 绝经后骨质疏松症的临床中药治疗进展. 中国骨质疏松杂志,2015,21(2):241-244.
Wu Haiyang, Suo Huan, Wang Ping. The clinical progress in the treatment of postmenopausal osteoporosis using traditional Chinese medicine. Chin J Osteoporos, 2015, 21(2):241-244. (in Chinese)
- [49] 王冬生,韩婧,康文博,等. 植物雌激素防治骨质疏松作用的机制进展. 中国骨质疏松杂志,2016,22(5):632-640.
Wang Dongsheng, Han Jing, Kang Wenbo, et al. Research progress in the mechanism of phytoestrogens in the prevention and treatment of osteoporosis. Chin J Osteoporos, 2016, 22(5):632-640. (in Chinese)

(收稿日期:2016-08-22;修回日期:2016-10-11)